

# Humanexponering & riskanalys

*- vid internationella fredsinsatser*



***HERA***

*Nytt forskningsprojekt  
vid FOI NBC-skydd i Umeå*

*Ann Göransson Nyberg*

# Humanexponering & riskanalys

## *-vid internationella fredsinsatser*

Ann Göransson Nyberg

Framsidas bild visar den grekiska gudinnan Hera (bilden används med tillstånd av Torben Melander, Danmark). Källa: Torben Melander: *Billeder fra Grækenland 700-300 f.Kr.* (Gyldendal 1986). <http://www.abc.se/~m10354/txt/grekgudar.htm>

Hera är himladrottningen och äktenskapets beskyddarinna, det himmelska ljusets, särskilt månlyusets drottning och maka till den ständigt otrogne himlaguden Zeus. Hon var mycket svartsjuk och hämnades skoningslöst sina rivaler. Det sägs att Hera hade en magisk trädgård där odödlighetens äpplen växte. Till hennes attribut räknas påfågeln, dubbelyxan och ormen. Hon vandrar i guldsandaler och förblir ständigt jungfru då hon får tillbaka sin oskuld varje år genom att bada i en källa kallad Canathus.

<b>Utgivare</b> Totalförsvarets Forskningsinstitut - FOI FOI NBC-skydd 901 82 Umeå	<b>Rapportnummer, ISRN</b> FOI-R-1177-SE	<b>Klassificering</b> Användarrapport
	<b>Forskningsområde</b> 3. Skydd mot massförstörelsevapen	
	<b>Månad, år</b> Februari 2004	<b>Projektnummer</b> A438
	<b>Verksamhetsgren</b> 2. NBC.skyddsforskning	
	<b>Delområde</b> 39. Breda projekt inom skydd mot massförstörelsevapen	
<b>Författare/redaktör</b> Ann Göransson Nyberg	<b>Projektledare</b> Ann Göransson Nyberg	
	<b>Godkänd av</b> Åke Sellström	
	<b>Uppdragsgivare/kundbeteckning</b> Fö	
	<b>Tekniskt och/eller vetenskapligt ansvarig</b> Ann Göransson Nyberg	
<b>Rapportens titel</b> Humanexponering och riskanalys – <i>vid internationella fredsinsatser</i>		
<b>Sammanfattning (högst 200 ord)</b> Sveriges ökande engagemang i internationella fredsfrämjande insatser medför en ökad risk att svensk trupp/personal blir exponerad för NBC-stridsmedel eller andra toxiska agens som t ex bekämpningsmedel och industrikemikalier. NBC-frågor, miljöfrågor och arbetsmiljöfrågor behöver beaktas från ett nytt perspektiv. Studier av långsiktiga förändringar av lågdosexponering för NBC-stridsmedel eller andra hälsovådliga ämnen är nödvändiga för att undvika osäkerhet om orsak till sjukdomssymtom som uppstår långt efter hemkomst från krigszon. För att kunna verifiera eller dementera exponering är det viktigt att kunna analysera biologiska prover från humant material. För preventiva åtgärder och adekvat medicinsk behandling gäller det att finna specifika markörer för exponerat ämne så tidigt som möjligt efter exponering. Målsättningen med forskningsprogrammet humanexponering och riskanalys är att genom experimentell forskning medverka till utveckling av metoder för verifikation av NBC-exponering i humana prover. I den experimentella forskningen kommer såväl cellulära exponeringssystem som djurmodeller att användas för identifiering och utvärdering av tänkbara markörer för NBC-exponering och andra hälsovådliga ämnen.		
<b>Nyckelord</b> Strålning, organofosfater, låg dos, långtidseffekter, biomarkörer, biologisk övervakning, proteomik, genomik		
<b>Övriga bibliografiska uppgifter</b>	<b>Språk</b> Svenska	
<b>ISSN</b> 1650-1942	<b>Antal sidor:</b> 15 s.	
<b>Distribution enligt missiv</b>	<b>Pris:</b> Enligt prislista	

<b>Issuing organization</b> FOI – Swedish Defence Research Agency FOI NBC Defence SE- 901 82 Umeå	<b>Report number, ISRN</b> FOI-R-1177-SE	<b>Report type</b> User report
	<b>Programme Areas</b> 3. Protection against Weapons of Massdestruction	
	<b>Month year</b> Februari 2004	<b>Project no.</b> A438
	<b>General Research Areas</b> 2. NBC Defence research	
	<b>Subcategories</b> 39. Interdisciplinary Projects regarding Protection against Weapons of Mass Destruction	
<b>Author/s (editor/s)</b> Ann Göransson Nyberg	<b>Project manager</b> Ann Göransson Nyberg	
	<b>Approved by</b> Åke Sellström	
	<b>Sponsoring agency</b> MoD	
	<b>Scientifically and technically responsible</b> Ann Göransson Nyberg	
<b>Report title (In translation)</b> Human exposure and risk assessment – in international peacekeeping operations		
<b>Abstract (not more than 200 words)</b> <p>An increased Swedish commitment to international peacekeeping operations leads to a marked increased risk of exposure to NBC warfare agents or other agents of NBC-like nature to Swedish personnel. In this broadened threat picture that was accentuated after 11<sup>th</sup> of September 2001, a NBC catastrophe can occur in peacetime as in wartime. This new scenario will lead to a higher complexity for conceivable exposures such as biological contamination, dangerous chemicals and radiation.</p> <p>Risk management is especially important for military forces deployed in hostile chemically contaminated environments, and rapid capabilities for accessing exposures can create viable options for preventing or minimizing incapacitating exposures and latent disease or disability in the years after the deployment.</p> <p>By utilizing and further developing the ongoing research at FOI NBC Defence, a concentration of research in this area will create an extensive multidisciplinary project. Technologies and biological methods will be coordinated, especially between the areas of N and C.</p> <p>Internationally, the basis of science is always of great importance. Questions concerning the effect of chemical substances on the environment and human health are given high priority in the world today, not at least in the European Union. A Swedish condition for having an influence on the working environment for military personnel in military operations is to have access to experts who make adequate risk assessments of the effects on health from NBC warfare and other similar agents i.e. assessments based on relevant high quality research.</p>		
<b>Keywords</b> Radiation, organophosphates, low dose, long term effects, biomarkers, biomonitoring, proteomics, genomics		
<b>Further bibliographic information</b>	<b>Language</b> Swedish	
<b>ISSN</b> 1650-1942	<b>Pages</b> 15 p.	
	<b>Price acc. to pricelist</b>	

# **INNEHÅLLSFÖRTECKNING**

<b>1. Sammanfattning .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Bakgrund .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Gulfsyndromet .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Dagens hot .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3. Ur svenskt perspektiv .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4. Exponering, effekt, verifiering.....</b>	<b>6</b>
<b>2.5. Riskbedömning .....</b>	<b>7</b>
<b>2.6. FOIs kompetens och internationella betydelse .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Målsättning.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Uppdragsgivare/finansiär.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Betydelse för totalförsvaret .....</b>	<b>8</b>
<b>6. Referenser .....</b>	<b>9</b>
<b>7. Projektbeskrivning .....</b>	<b>10</b>
<b>7.1. Extern dos - intern dos – individuell känslighet.....</b>	<b>11</b>
<b>7.2. Biologisk övervakning och biomarkörer för verifikation av förgiftning ...</b>	<b>12</b>
<b>7.3. Aktuella frågeställningar för projektet Humanexponering och Riskanalys .....</b>	<b>14</b>
<b>8. Slutlig kommentar .....</b>	<b>15</b>
<b>8.1. Samarbeten .....</b>	<b>15</b>

# 1. Sammanfattning

Sveriges ökande engagemang i internationella fredsfrämjande insatser medför en markant ökad risk för att svensk trupp/personal blir exponerad för NBC<sup>1</sup>-stridsmedel eller andra agens av NBC-liknande karaktär som t ex bekämpningsmedel eller industrikemikalier. Det ställs högre krav på anpassbarhet för att möta ett vidgat spektrum av hot och risker samtidigt som toleransen för exponering är lägre. NBC-frågor, arbetsmiljöfrågor och miljöfrågor behöver beaktas från ett nytt perspektiv. Incidenter med bland annat utarmat uran har visat att effekter av exponering för låga doser och komplexa exponeringssituationer måste studeras på ett systematiskt sätt. Studier på långsiktiga förändringar av lågdosexponering för NBC-stridsmedel eller andra hälsovådliga ämnen är nödvändiga för att undvika osäkerhet om orsak till sjukdomssymtom som uppstår långt efter hemkomst från krigszon. För att kunna verifiera eller dementera exponering är det viktigt att kunna analysera biologiska prover från humant material. För preventiva åtgärder och adekvat medicinsk behandling gäller det att finna specifika biomarkörer<sup>2</sup> för exponerat ämne så tidigt som möjligt efter exponering.

Målsättningen med forskningsprogrammet humanexponering och riskanalys är att säkerställa totalförsvarets behov av kunskap inom området och genom experimentell forskning medverka till utveckling av metoder för verifikation av NBC-exponering i humana prover. I den experimentella forskningen kommer såväl cellulära exponeringssystem som djurmodeller att användas för identifiering och utvärdering av tänkbara markörer för NBC-exponering och andra hälsovådliga ämnen. I samarbete med berörda kliniker vid olika sjukhus kommer prover från människor som utsatts för strålning, kemiska substanser eller smittämnen att undersökas.

Vid FOI NBC-skydd bedrivs idag en omfattande biomedicinsk forskning med inriktning på studier av biologiska effekter och medicinskt skydd mot NBC-stridsmedel. Därutöver finns en bred kompetens inom området NBC-analys. Samordnade insatser inom dessa områden tillsammans med den kunskap som finns om NBC-frågor utgör en god plattform för uppbyggnad av forskningsområdet humanexponering och riskanalys.

Ett ökat nationellt och internationellt samarbete inom området kommer att eftersträvas. Sverige måste i framtiden ta hänsyn till möjliga långtidseffekter och utvecklingen går mot att ingen skall ta skada vid internationella operationer, där civila arbetsmiljölagar gäller. Humanexponering och riskanalys är ett område som kommer starkt internationellt. Med den breda kompetens som finns inom FOI NBC-skydd, har Sverige goda möjligheter att nå en framskjuten position genom denna föreslagna satsning.

## 2. Bakgrund

### 2.1. Gulfsyndromet

Det är drygt 10 år sedan man började rapportera om ovanliga symptom hos soldater som tjänstgjort i Kuwait-kriget (Roy *et al.*, 1998). Då framkom även rapporter om att barn till dessa krigsveteraner fötts med missbildningar. Gulfsyndromet blev ett begrepp, med symptom som kronisk trötthet, depression, posttraumatisk stress mm.

---

<sup>1</sup> Nukleär, biologisk och kemisk.

<sup>2</sup> Biologisk identifiering.

Flera olika hypoteser finns om orsaken till Gulfsyndromet;

1) Resultat av förebyggande behandling eller misstänkt exponering. Soldaterna vaccinerades mot biologiska vapen och andra infektionssjukdomar, samt förbehandlades mot kemiska vapen. De använde även insektsbekämpningsmedel, som organofosfatpesticider, i stor skala. Andra farhågor var att man exponerats för utarmat uran eller för rök från brinnande oljeraffinaderier.

2) Resultat av en psykosomatisk reaktion. Vetskapen om att möjligheten finns att man kan ha blivit påverkad av något under kriget kan leda till ovanliga symptom (Nisenbaum *et al.*, 2000).

3) Resultat från miljöförstöring runt om i världen. De senaste 20 åren har fler och fler patienter sökt för oförklarliga multipla symptom som kan härledas till miljön (Burke, 1999).

## 2.2. Dagens hot

Kemiska stridsmedel är fortfarande ett hot för mänskligheten. Nerv- och senapsgaser är de mest kända och de mest använda massförstörelsevapnen. Förutom att orsaka akut skada uppkommer flera fördröjda effekter som varken är kliniskt eller patologiskt väldefinierade. Efterverkningar på miljön och människan av dessa substanser blir mer och mer viktiga och leder antagligen till kroniska följsjukdomar hos allt levande som finns i de regioner där substanserna har använts.

Det är också möjligt att radioaktivt material kan komma att användas i fientligt syfte. Man använder sig då av s.k. ”dirty bombs”, vilka är konventionella sprängladdningar spetsade med ett radioaktivt ämne som sprider radioaktivitet i relativt låga koncentrationer i miljön. Människor utsätts då för låga doser av radioaktivitet, vilket kan öka långsiktiga risker för bl.a. cancer och fortplantningen.

## 2.3. Ur svenskt perspektiv

Sveriges ökande engagemang i internationella fredsfrämjande insatser medför en markant ökad risk för svensk trupp/personal att bli exponerad för NBC-stridsmedel eller andra agens<sup>3</sup> av NBC-liknande karaktär. Under vissa förhållanden (liknande de som rådde under Gulfkriget) finns ett hot om användning av massförstörelsevapen, medan i andra situationer kan risken för exponering snarare bero på olyckor eller bristande säkerhet vid t.ex. kärnkraftverk eller kemiska industrier. I den breddade hotbilden som accentuerades efter den 11 september 2001, där såväl stater som subnationella terrorgrupper kan ha ambitioner att sprida massförstörelsevapen, kan en NBC-händelse inträffa i hela skalan från fred till kris och krig. Samtidigt har det nya krigs- och katastrofscenariot inneburit en högre komplexitet i tänkbara exponeringar för ett brett spektrum av smittämnen, farliga kemikalier och strålning.

## 2.4. Exponering, effekt, verifiering

De ökade kraven på säkerhet för svensk personal vid internationella fredsbeifrämjande insatser har inneburit att hänsyn även måste tas till exponering för hälsovådliga ämnen som i sig inte ger upphov till ett akut sjukdomstillstånd. Det är fullt tänkbart att exponering för låga doser NBC-ämnen eller upprepade exponeringar för andra hälsovådliga ämnen initialt ger upphov till endast ringa eller försumbara symptom men på lång sikt förorsakar kroniska skador och sjukdomar. Att bestämma om en person verkligen har exponerats för en farlig kemikalie och om så är fallet, hur hög dos och hur länge är svårt och leder till stor osäkerhet. Flera faktorer kan ha en stor inverkan på den effekt substansen har på individen som exponerats. Temperatur, luftfuktighet, hudtyp, exponerad yta, yttre skydd, förbehandling, vindstyrka och

<sup>3</sup> Verksam eller utlösande faktor som t.ex. gynnar viss kemisk reaktion.

riktning, substansen form (vätska eller gas), individens kondition, känslighet plus flera andra faktorer gör uppskattningen av den dos man utsätts för som ett komplext problem. Synergistiska effekter kan förekomma, oberoende av hur exponeringen sker. För att kunna bedöma riskerna med en människas sammantagna exponering behövs såväl kunskap om exponeringen som om ämnenas farliga egenskaper var för sig och tillsammans.

## 2.5. Riskbedömning

Det finns inget tvivel om organofosfaters akuta toxiska effekt på det humana nervsystemet, däremot vet man väldigt lite om effekter av kronisk exponering vid låga doser (Fulco *et al.*, 2000; Trojan *et al.*, 1999). Studier på långsiktiga förändringar av lågdos-exponering för NBC-stridsmedel eller andra hälsovådliga ämnen är därför nödvändiga för att undvika osäkerhet om orsak till sjukdomssymtom som uppstår långt efter hemkomst från krigszon. För att kunna verifiera eller dementera exponering är det viktigt att kunna analysera biologiska prover från humant material. För preventiva åtgärder och adekvat medicinsk behandling gäller det att finna specifika markörer för exponerat ämne så tidigt som möjligt efter exponering (Zhitkovich & Costa, 1998).

Den toxikologiska forskningen är av stor betydelse för utvecklande av verktyg och metoder för risk- och farlighetsbedömningar och för forskning om samband mellan dos/respons och exponering. Andra strategiskt viktiga frågor är att utveckla kunskapsunderlaget för kemiska ämnen och ämnesgrupper som kan komma att utgöra ett hot, samt att ta fram kunskap om kriterier och metoder för snabb riskbedömning av dessa ämnen.

## 2.6. FOIs kompetens och internationella betydelse

Genom att nyttja och vidareutveckla den befintliga forskningen vid FOI NBC-skydd ingår hela NBC-området i denna forskningsatsning vilket skapar en helhet i konceptet. Motiv för att skapa en samordnad NBC-strategi är att teknologier och i viss mån även biologiska modeller kommer att samutnyttjas. Närliggande metodologiska och biologiska frågeställningar finns framförallt inom N- och C-området där verksamheterna i stor utsträckning kan integreras. Forskningsprojektet ***Humanexponering och riskanalys*** kommer även att sträva efter nationella och internationella samarbeten.

I samtliga internationella sammanhang har det vetenskapliga underlaget stor tyngd. Frågor rörande effekter av kemikalier på miljö och människors hälsa har brännande aktualitet inom EU och i andra fora. En förutsättning för att Sverige skall kunna påverka svensk personals arbetsmiljö är att vi har tillgång till experter som kan göra riktiga bedömningar av hälsorisker med NBC-stridsmedel och andra liknande agens, baserade på relevanta forskningsresultat av hög kvalitet.



### 3. Målsättning

Syftet med forskningssatsningen är att säkerställa totalförsvarets behov av kompetens inom området humanverifikation och riskanalys vid exponering för NBC-stridsmedel och andra agens av NBC-liknande karaktär.

Målsättningen är

- att genom experimentell forskning utveckla metoder för verifikation av NBC-exponering i biologiska prover.
- att skapa underlag för bedömning om exponeringen har medfört allvarlig skada som kräver akut medicinsk behandling eller om det finns risk för utveckling av långsiktiga icke-akuta effekter.
- att stärka befintliga nätverk och utveckla nya för forskningssamarbete med såväl nationella som internationella aktörer inom området.

### 4. Uppdragsgivare/finansiär

År 1: Forsvarsdepartementet (Fö). Finansiering utanför Fö ska undersökas. Intressenter är bl.a. Generalläkaren, Socialstyrelsen, KBM och FM.

### 5. Betydelse för totalförsvaret

*Att kunna verifiera exponering för NBC-stridsmedel och/ eller liknande agens, samt att bedöma riskerna för dessa* är av starkt intresse internationellt. Kunskap för totalförsvaret inom detta område är därför av stor betydelse, vilket kan säkerställas genom kompetensuppbyggande forskning. Vid FOI NBC-skydd bedrivs idag en omfattande biomedicinsk forskning med inriktning på studier av biologiska effekter och medicinskt skydd mot NBC-stridsmedel. Därutöver finns en bred kompetens inom området NBC-analys. Samordnade insatser inom dessa områden tillsammans med den kunskap som finns om NBC-frågor utgör en god plattform för uppbyggnad av **Humanexponering och Riskanalys** som forskningsområde. Avsikten är att etablera en forskningsverksamhet av hög relevans för totalförsvaret där utnyttjande och i vissa fall framtagande av nya teknologier för analys av biologiska prover utgör en central del. Detta förslag på forskningsprogram inom området **Humanexponering och Riskanalys** kommer att leda till utveckling av metoder för verifikation av NBC-exponering i humana prover och dessutom ge underlag för medicinsk bedömning och behandling. Genom att i metodutvecklingen även inkludera metoder som kan vidareutvecklas för snabb verifiering i fält, kan erhållna resultat omsättas till en operativ funktion i det planerade NBC-kompaniet eller andra insatsstyrkor. Kunskapen nyttiggörs genom expertstöd till andra försvarsmyndigheter och för regeringens behov samt i vissa fall genom information till allmänheten. Projektet bidrar även med expertkunskap till annan Fö-verksamhet vid FOI.

## 6. Referenser

- Burke, D., The recent excitement over genetically modified food. In: Bennett P., Calman K. (eds). *Risk communication and public health*. Oxford: Oxford Medical Publications, 1999: pp. 140–151.
- Elson, E., Report on possible effects of organophosphate “low-level” nerve agent exposure. Unpublished memorandum for the Deputy Assistant Secretary of Defense for Health Affairs (Clinical Services). Undated.
- Fulco, C., Liverman, C., Sox H. (eds). *Gulf War and health: Volume 1. Depleted uranium, sarin, pyridostigmine bromide, vaccines*. Washington DC: Institute of Medicine, 2000.  
URL<[http://www.gulflink.osd.mil/pest\\_final/index.html](http://www.gulflink.osd.mil/pest_final/index.html)>
- Marrs, T.C., Maynard, R. L., Sidell, F.R., A History of Human Studies With Nerve Agents by the UK and USA. Chapter 5 in “Chemical Warfare Agents.” 1996, John Wiley & Sons Ltd. Chichester, England.
- Nisenbaum, R, Barrett, D.H., Reyes, M., Reeves, W.C., Deployment stressors and a chronic multisymptom illness among Gulf War veterans. *J Nerv Ment Dis* 2000; **188**: pp. 259–266.
- Perrotta, D.M., Long-term health Effects Associated with Sub-clinical Exposures to GB and Mustard. Armed Forces Epidemiological Board, 1996.
- Roy, M., Koslowe, P., Kroenke, K., Magruder, C., Signs, symptoms and ill-defined conditions in Persian Gulf war veterans: Findings from the Comprehensive Clinical Evaluation Program. *Psychosom Med* 1998; **60**: pp. 663–668.
- Sidell, Frederick R., Hurst, Charles G., Long-term health effects of nerve agents and mustard. In Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (eds. F.R. Sidell, E.T. Takafuji and D.R. Franz). Department of the Army, Office of the Surgeon General and Borden Institute: Washington, D.C., pp. 229-246, 1997.
- Trojan, D.A., Collet, J.P., Shapiro, S., Jubelt, B. *et al.* A multicenter, randomized, double-blinded trial of pyridostigmine in post polio syndrome. *Neurology* 1999; **53**: pp. 1225–33.
- Winkenwerder, Jr. W., Environmental Exposure Report: Pesticides Final Report April 17, 2003.
- Zhitkovich, A. and Costa, M., Biologic markers. Environmental and Occupational Medicine. Third Edition, edited by William N. Rom. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998, pp. 177-186.

## 7. Projektbeskrivning

### Humanexponering och riskanalys, HERA

I projektet humanexponering och riskanalys inryms en framtidsorienterad forskningsverksamhet med långsiktig ambition att etablera en strategisk plattform inom området för hälsorisker vid långtidsexponering för låga doser av NBC – agens.



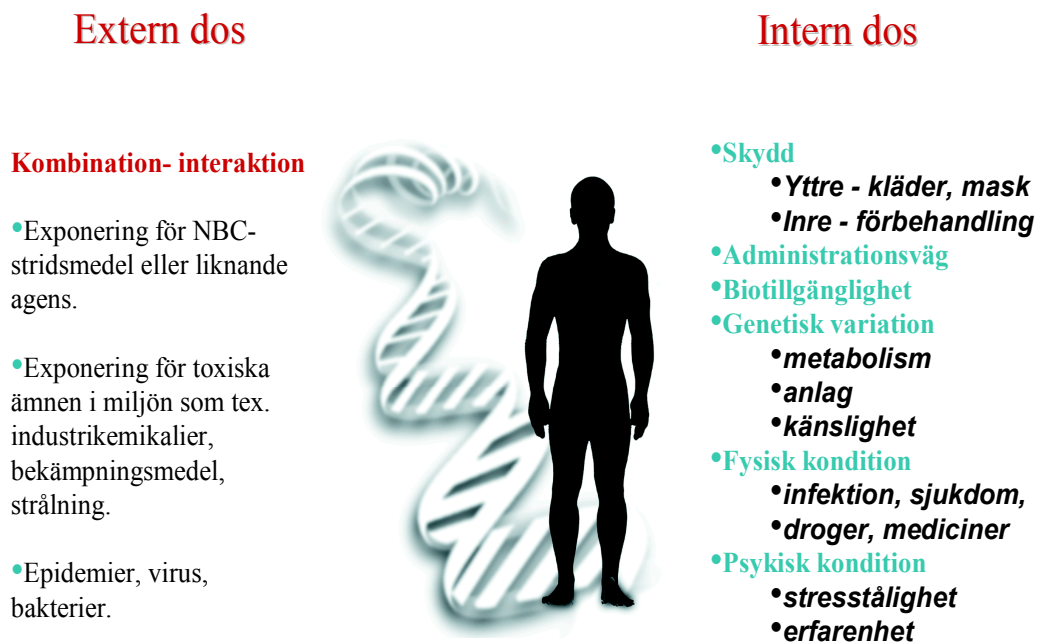
Inom ramen för den plattformen kommer en molekylärbiologisk och genetiskt inriktad verksamhet att successivt byggas upp med målsättningarna att 1) Studera hormonella, immunologiska och neurologiska störningar i organismen; 2) Identifiera specifika tidiga och sena biomarkörer för att verifiera en exponering; 3) Studera komplexa exponeringssystem och 4) Kartlägga samspelet mellan exponering för NBC-ämnen och individens nedärvda benägenhet att drabbas av svåra skador. Denna forskning avser att hålla en hög vetenskaplig nivå och genomförs i stor utsträckning i internationellt samarbete. Struktureringen av den strategiska forskningsplattformen framgår av figuren ovan.

## 7.1. Extern dos - intern dos – individuell känslighet

**Traditionellt** har riskbedömning för human exponering av toxiska substanser utförts och förutspått genom att analysera omgivningen. Idag vet vi att den externa dosen inte är den samma som den biologiskt aktiva dosen.

Trots att olika individer utsätts för samma exponering kan genetiska skillnader i metabolism leda till väsentliga skillnader i dos vid målorganet och på så sätt ge olika nivåer av svar. Även när dosen vid målorganet är densamma, kan väsentliga skillnader i svar noteras hos individer på grund av olika grad av nedärvd biologisk känslighet. Biomarkörer för känslighet kan spegla de nödvändiga eller genetiska faktorer som påverkar svaret vid en exponering.

**I framtiden** är det sannolikt så att de arvsanlag som påverkar prestationsförmågan, känsligheten för biologiska och kemiska agens samt läkemedel kan identifieras. Detta gäller även den individuella känsligheten för omgivande miljö, stress och sjukdomar. I framtiden är det därför viktigt att ta hänsyn till både genetiska faktorer och individuell känslighet när man utför en riskbedömning.



Den externa dosen påverkas av flera faktorer som också interagerar med varandra och kan ha synergistiska effekter. Till exempel kan individer samtidigt exponeras för flera NBC-agens plus industrikemikalier, bekämpningsmedel och sjukdomar.

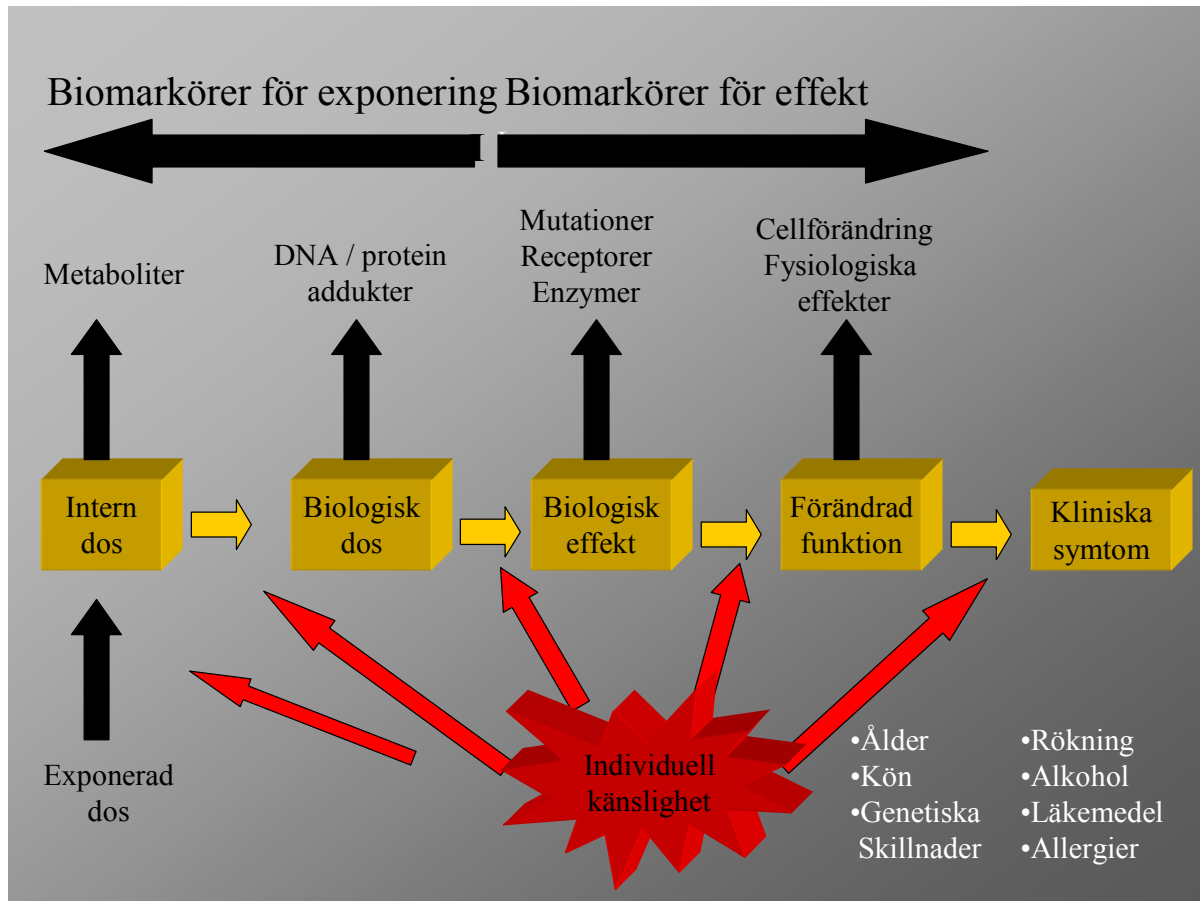
För att göra en riktig riskbedömning av en individs totala exponering krävs kunskap om både hur man blivit exponerad, samt om substansernas enskilda och sammanlagda toxicitet.

## 7.2. Biologisk övervakning och biomarkörer för verifikation av förgiftning

Biologisk övervakning kan delas upp i tre olika delar: (a) biologisk övervakning av *exponering*, (b) biologisk övervakning av *effekt* och (c) biologisk övervakning av *känslighet*.

### a) Biologisk övervakning av exponering

Biologisk övervakning av exponering kan delas upp i (a) övervakning av *intern* dos och (b) övervakning av *effektiv* dos.



**Övervakning av intern dos:** Med biologisk övervakning av intern dos menas att ett agens eller dess metabolit mäts i något biologiskt prov. Oftast analyseras urin eller blod men det är även möjligt att analysera utandningsluft, avföring, fettvävnad, hår, naglar, saliv eller bröstmjölk. Metoderna kan dels vara specifika och dels ospecifika.

De *specifika metoderna* innebär att kemikalien eller en metabolit till denna analyseras. Denna typ av metod utgör huvuddelen av de metoder för biologisk övervakning som används rutinmässigt. De *ospecifika metoderna* används som indikatorer på exponering av en hel grupp av kemikalier. Tyvärr har de ospecifika metoderna en stor interindividuell skillnad vilket leder till att dessa tester endast kan användas på gruppnivå och ej användas till att uppskatta individuella exponeringar.

**Övervakning av effektiv dos:** Dessa metoder visar *direkt* eller *indirekt* på mängden kemikalie som finns på det ställe där denna utövar sin verkan. Det mest kända exemplet är mätning av enzymet kolinesteras som ökar vid exponering för nervgas. På senare tid har metoder för att uppskatta exponering för genotoxiska föreningar tagits fram genom att mäta

addukter<sup>4</sup> mellan kemikalien och makromolekyler. Metoderna kan visa direkt på halten bundet till DNA genom att mäta addukter mellan kemikalien och DNA. Ofta har man dock valt en mer indirekt metod genom att i stället analysera halten addukt till proteiner. Fördelen med detta är att addukterna med proteiner ofta är mer stabila och visar därmed på en längre tids exponering. DNA-addukterna utsätts däremot för en ständig reparation.

#### b) Biologisk övervakning av effekt

Det finns många potentiella markörer som kan visa på biokemiska effekter från en kemikalie. Dessa kan delas in i två olika kategorier: (a) markörer som visar på en *patologisk effekt* och (b) markörer som visar på effekter som är *reversibla och ofarliga*. Biologisk övervakning av effekt innefattar av definition endast den senare kategorin.

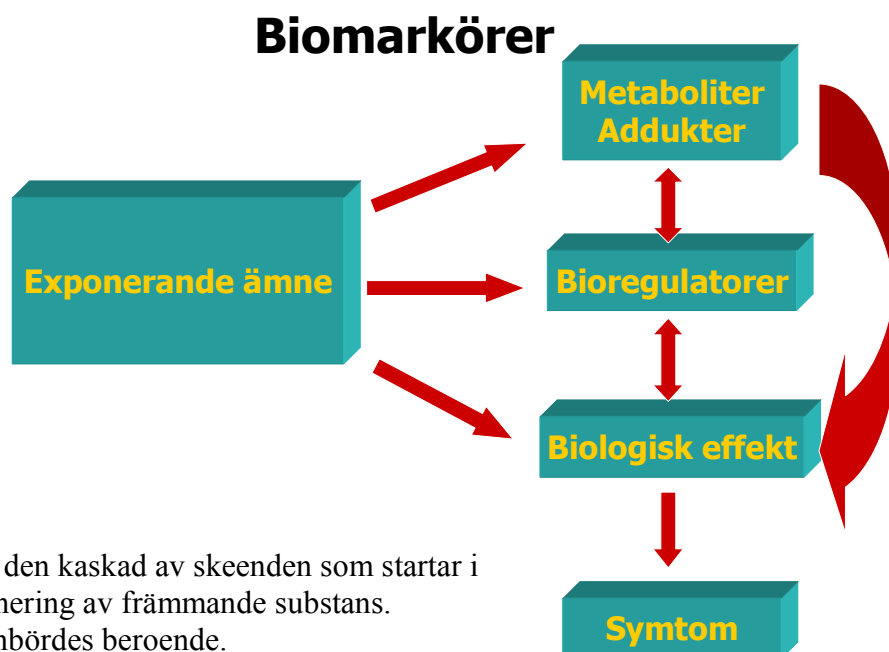
#### c) Biologisk övervakning av känslighet

Dessa markörer visar på en individuell känslighet på exponering för ett visst ämne och kan påverkas av till exempel alkohol, ålder, kön mm. Den snabba utvecklingen inom molekylärbiologin de senaste åren kommer att ge nya metoder för biologisk övervakning av känslighet.

#### Inverkan av toxikokinetik

Toxikokinetik beskriver kemiska ämnens öde i organismen. Detta studeras genom att mäta främmande kemiska ämnen och deras metaboliter i blod, urin och saliv.

Toxikokinetisk data är mycket viktig för utarbetande av biologiska övervakningsmetoder och för toxikologisk riskbedömning. Den framför allt viktigaste parametern är halveringstiden för en kemikalie, dvs. den tid det tar för en kemikalie att minska till hälften i kroppen. Denna parameter visar dels på när ett biologiskt prov ska tas och dels på vilken exponeringstid provet speglar.



Figuren ovan beskriver den kaskad av skeenden som startar i en organism efter exponering av främmande substans. Figuren visar även på inbördes beroende.

<sup>4</sup> Reaktionsprodukter av ämnen som reagerar med vår arvs massa, DNA.

### 7.3. Aktuella frågeställningar för projektet Humanexponering och Riskanalys

#### **Hur kan man i en experimentell djurmodell följa exponerings- resp. effektmarkörer vid förgiftning med låga doser NBC-agens?**

Avsikten är att utveckla en råttmodell där man med telemetrisk utrustning kontinuerligt kan följa fysiologiska parametrar som EEG, EKG, blodtryck, andning, kroppstemperatur och aktivitet. Låg dos exponering ska ske med hjälp av en osmotisk pump inopererad under huden som kontinuerligt frisätter den substans som ska studeras.

#### **Hur mäter man tidiga tecken på kroniska effekter av lågdosexponering av NBC-agens?**

Avsikten är att utveckla och använda känsliga metoder för att tidigt kunna påvisa markörer som förutspår sena effekter av en exponering.

Exempel:

- Funktionsgenomik, klarläggande av de olika genernas funktioner. I och med att samtliga gener är kända hos en organism är det t.ex. möjligt att på ett systematiskt sätt studera hur yttrycket av alla gener som är aktiva i en viss vävnad förändras vid olika tillstånd. Den analysteknik som används brukar kallas mikromatris (eng. *microarray*).
- Proteomik, analys av de proteiner som kodas av de enskilda generna. De analystekniker som används är bla 2D-gel, MALDI och SELDI.
- Biodosimetri, bestämning av stråldoser i biologiskt material
- Biomarkörer för
  - hormonell påverkan
  - inflammation
  - neurologisk skada

#### **Hur tas kemiska ämnen upp och vad händer med dem i kroppen?**

Detta studeras genom att mäta främmande kemiska ämnen och deras metaboliter i blod, urin och saliv.

Denna kunskap är en viktig del i toxikologisk riskbedömning, t.ex. för att extrapolera

- från yttre exponering till måldos
- från yttre exponering till biologiska exponeringsmarkörer
- från djur till människa
- från höga doser till låga doser
- mellan olika administreringsvägar

Faktorer som kan påverka upptag och omsättning, är tex:

- Genetiska faktorer
- Kön
- Fysiskt arbete
- Tobaksrökning
- Alkohol
- Medicinering

#### **Hur påverkas hälsoeffekten av NBC-agens om genetiska skillnader i känslighet finns?**

Den snabba utvecklingen inom molekylärbiologi ger nya möjligheter att finna biomarkörer för individuell känslighet som kan användas i riskbedömning.

Avsikten är att studera:

- Polymorfism, dvs variationer i befolkningens gener som styr biotransformationen och deras samband med risk för sjukdom
- Sambanden mellan yttre exponering, måldos och tidiga effekter hos grupper med olika genetiska varianter.

## 8. Slutlig kommentar

Grundläggande medicinsk och toxikologisk forskning är en förutsättning för att Sverige skall kunna driva NBC-frågorna i internationella fora på ett välgrundat och övertygande sätt.

Nya forskningsinsatser motiveras bl.a. av att komplexiteten i förekomst och effekter på ekosystem, organismer, inklusive människan, och arvsmassa av miljöföroreningar blir allt mer svåröverskådlig. Ett nytt hot i form av långlivade kemikaliers lågdoseffekter har kommit i förgrunden. Andra riskbedömningsproblem är t ex effekter på hormonsystemen, nervsystemets utveckling och immunsystemets funktioner hos djur och människa.

Den toxikologiska forskningen är av stor betydelse för utvecklande av verktyg och metoder för risk- och farlighetsbedömningsprocesser och för forskning om samband mellan dos/respons och exponering. Andra strategiskt viktiga frågor är att utveckla kunskapsunderlaget för prioriterade kemiska ämnen och ämnesgrupper samt att ta fram kunskap om kriterier och metoder för riskbedömningar.

*Ur totalförsvarets perspektiv* är denna forskning mycket viktig för att 1) förhindra framtida hälsoeffekter för exponerad personal vid internationella operationer och 2) för att bedöma möjligheten av slumpmässig koppling mellan exponering för låga doser av NBC-agens och långtidseffekter.

### 8.1. Samarbeten

Ett ökat nationellt och internationellt samarbete inom området kommer att eftersträvas. Metoder för molekylärbiologiska analyser kommer till viss del att sättas upp vid FOI NBC-skydd, men i stor utsträckning eftersträvas att samarbeta med universitet och högskolor där sådana teknikplattformar har byggts upp.

Inom N-området finns idag ett etablerat samarbete med *Armed Forces Radiobiology Research Institute* i USA. Möjligheterna att driva humanexponering och riskanalys som ett bredare internationellt samarbetsprojekt undersöks för närvarande, i första hand med Storbritannien, Holland och Kanada. Samarbete rörande biodosimetri diskuteras med KI i Stockholm.